Der

primäre Leberkrebs.

Inaugural-Abhandlung

zur Erlangung

der

Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

unter dem Präsidium

von

Dr. **Oskar Schüppel**

o. ö. Professor der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie
und Vorstand des pathologischen Instituts

der medicinischen Facultät

der königl. Württemb. Universität Tübingen

vorgelegt von

Hinrich F. Wulff

approb. Arzt aus Hutzfeld im Fürstenthum Lübeck (Grossherzogthum Oldenburg).

Tübingen, 1876.

Druck von Heinrich Laupp.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550015_0129

Seinen lieben Freunden und Collegen

Friedrich Francksen aus Düke (Oldenburg)

und

Georg Becker aus Chemnitz (Sachsen)

zur Erinnerung

an die schöne Zeit gemeinsamer Studien

gewidmet

vom

Verfasser.

Da das Carcinom der Leber uns sehr häufig entgegentritt, so dass Oppolzer in 4000 Leichen dasselbe 53 Mal vorfand und nach Rokitansky auf 5 Fälle von carcinomatöser Entartung irgend eines Organes schon 1 Fall von Lebercarcinom fällt, und diese Krankheit uns eine grosse Mannigfaltigkeit in ihren Erscheinungen zeigt, dann auch das Verhältniss des primären zum secundären Carcinom noch viele Unklarheiten bietet, und endlich besonders über die Quelle, d. h. die Histogenese der verschiedenartigsten Formen dieser Neubildung noch wenig Uebereinstimmendes bekannt gemacht ist, — so glaube ich nicht ohne Berechtigung meine Beobachtungen über den primären Krebs der Leber, der in 2 neuen exquisiten Fällen, die weiter unten genauer erwähnt werden, vor mir liegt, der Oeffentlichkeit zu übergeben.

Schon über die Häufigkeit des Vorkommens des primären Lebercarcinoms im Verhältniss zum secundären ist man vielfach noch der verschiedensten Meinung, behauptet doch z. B. Dr. C. F. Kunze [1]), dass der primäre Krebs häufiger sei als der secundäre. Wollte man diesen Ausspruch auch als nicht berechtigt auf

1) Dr. Kunze, Compendium der pract. Medicin. 4. Aufl. pag. 320.

die Seite setzen, so ist doch auch Niemeyer's [1]) Behauptung, dass »in vielen Fällen« das Lebercarcinom primär auftrete, etwas gewagt, und Rindfleisch [2]) verkennt gewiss nicht die Häufigkeit der gedachten Affection, wenn er sagt, dass mehr als drei Viertheile aller Leberkrebse metastatisch sei. Klebs [3]) sagt: »die ersteren (primären Carc.) sind seltener, als man nach der einfach klinischen Beobachtung anzunehmen geneigt ist, denn in zahlreichen Fällen findet man neben einer sehr mächtigen Entwicklung in der Leber relativ unbedeutende und doch vermöge ihrer Charaktere als ältere aufzufassende Neubildungen in anderen Organen, z. B. gereinigte carcinomatöse Magengeschwüre, welche symptomlos verlaufen sind.« Muss man also noch jetzt immer mit einer gewissen Reserve das Vorhandensein eines primären Leberkrebses annehmen, da doch sehr leicht einmal eine geringfügige krebsige Entartung irgend eines andern mehr oder weniger versteckten Organes übersehen werden kann, so muss man dies um so viel mehr bei Beobachtungen aus früherer Zeit, die häufig ohne die nöthige Umsicht bei der Section und ohne scharfe Kritik veröffentlicht sind. Ein bestimmtes Verhältniss dieser beiden Affectionen zu einander anzugeben, ist vorläufig natürlich eine Unmöglichkeit, aber dass das Vorkommen wirklich constatirter Fälle vom

1) Niemeyer, Lehrb. d. spec. Path. u. Ther. 8. Aufl. Bd. I. pag. 744.

2) Rindfleisch, Lehrbuch d. pathol. Gewebelehre. 4. Aufl. pag. 426.

3) Klebs, Handbuch der pathol. Anatomie, Darmkanal und Leber, pag. 491.

primären Lebercarcinom ein sehr seltenes ist, wird man aus der seltenen Veröffentlichung solcher doch stets interessanter und merkwürdiger Fälle von einer carcinomatösen Degeneration nur der Leber, ohne dass ein anderes Organ afficirt vorgefunden wurde, wohl zu schliessen berechtigt sein. Geradezu selten sind aber die am meisten beweiskräftigen Fälle des primären Carcinoms der Leber bekannt gemacht, wo man den directen Zusammenhang resp. den Uebergang von Lebergewebe in Carcinom an fast allen Stellen erblicken kann, während sich die bei den secundären Affectionen betheiligenden Gefässen gar nicht oder nur secundär in untergeordneter Weise afficirt vorfinden.

Solche Fälle aber, die ausser diesem direkten Uebergang auch noch weiter unten näher zu erörternde sehr interessante Verhältnisse aufdecken, sind mir vom Herrn Professor Schüppel zur Untersuchung übergeben, und glaube ich, wenn auch Rindfleisch [1]) mit Recht sagt, dass es zur Zeit noch unmöglich sei, ein bündiges Urtheil über die Entstehung und das Wachsthum des Leberkrebses zu geben, doch was den primären Krebs betrifft, einige sehr hübsche und klare Beiträge dazu vorbringen zu können.

Es sei mir nun zunächst gestattet, die makroskopische und mikroskopische Beschreibung der vorliegenden Präparate und soweit die Möglichkeit vorliegt, auch die klinische Beobachtung dazu vorzuführen.

Fall I. — Der Patient, ein Mann von etwa 38 Jahren, will bis zum letzten Herbst (1873) keinerlei Be-

1) Rindfleisch l. c. pag. 429 u. 30.

schwerden von Seiten der Bauchorgane gehabt haben. Ende October 1873 wurde er von einem Wirth eine Treppe mit 14 Stufen vorwärts hinabgeworfen; dabei habe er sich einmal überschlagen und sei dann auf die Regio epigastrica aufgefallen. Er stand allein auf, ging in den Stall und besorgte seine Geschäfte; in der Nacht wurde ihm übel, schwindlich, es trat galliges Erbrechen ein. Am folgenden Tage fuhr er mehrere Stunden, Sitzen und Fahren that ihm aber wehe; er hatte keinen Appetit. Den Leuten soll schon von da an sein schlechtes gelbes Aussehen aufgefallen sein. Nach etwa 10 Tagen ging er nach Heilbronn und musste sich dort legen. Er war ungefähr 14 Tagen im Spital, wo die Aerzte ihm erklärt haben sollen, er sei gelbsüchtig und es sei möglich, dass dies mit seinem Falle zusammenhänge. Von da an war er 3mal im Katharinenhospital in Stuttgart, wo er übrigens mehr die Symptome eines Darmkatarrhs, als einer Leberkrankheit darbot. Erst bei seinem letzten Eintritt war es unzweifelhaft, dass seine Beschwerden von der Leber ausgingen. Die stark vergrösserte Leber fühlte sich hart an, der Kranke klagte über Schwere an der Lebergegend, es war etwas Ascites vorhanden; die Verdauung lag ganz darnieder. Patient wurde von Tag zu Tage schwächer, die Ascites nahm zu und auf der Bauchdecke bildete sich ein reichliches Netz erweiterter Venen aus, welches den theilweisen Verschluss des Pfortadergebietes ausser Zweifel setzte. Patient bekam nun heftiges Blutbrechen, das sich öfters wiederholte, es waren reichliche Massen dunkelschwarzer Flüssigkeit, die sich entleerten. Ausserdem klagte er über heftige Schmerzen in der rechten Schulter. Die

Schwäche nahm immer mehr zu, in der Nacht vom 21. zum 22. Mai 1874 trat wieder heftiges Blutbrechen und der Tod des Kranken ein. Bei der Section fand sich die Magenschleimhaut von hämorrhagischen Erosionen jüngeren und älteren Datums durchsetzt, der Magen gefüllt mit einigen Schoppen bräunlich schwarzer zum Theil klumpiger Flüssigkeit und der Darmkanal im Zustande des chronischen Catarrhs. Alle übrigen Organe zeigten keine Abnormität.

Die Leber ist als ganzes betrachtet von annähernd normaler Form, jedoch sehr vergrössert. Diese Vergrösserung betrifft hauptsächlich den in einer einzigen Geschwulstmasse aufgegangenen rechten Leberlappen, dessen Dickendurchmesser wiederum der am meisten vergrösserte ist. Der Lobus sinister, quadratus und Spigelii sind, von aussen betrachtet, weniger verändert, jedoch zeigt die Leberoberfläche überall eine mehr oder weniger deutliche, ziemlich feinhöckerige Beschaffenheit. Die Farbe des in Weingeist erhärteten Präparats ist sehr blass; die Consistenz ziemlich gleichmässig, jedoch kommen an einzelnen Stellen der Geschwulstmasse entschieden weich anzufühlende Partien vor. An den aus- und eintretenden Gefässstämmen sind keine Veränderungen sichtbar.

Auf dem Durchschnitt durch den rechten Lappen findet man nur an sehr wenigen Stellen, an der convexen Oberfläche besonders, eine dünne, bis höchstens 1 Ctm. dicke Partie atrophischen Lebergewebes. Der übrige Theil dieses Lappens ist ganz in die Geschwulstmasse übergegangen. Diese besteht aus deutlich entwickelten, theils weisslichen, halbdurchscheinenden, theils

mehr gelblich weissen faserigen Bindegewebszügen, welche wie eine Kapsel miliare bis kirschengrosse, grau gelblich gefärbte Inselchen umschliessen, die bald die Consistenz des Lebergewebes haben, bald, und dies besonders an den centralen Partien, von weicherer Consistenz sind. An der Stelle der Geschwulstmasse, wo die Erweichung mehr zurücktritt, empfängt man sehr häufig den Eindruck, als wären diese Geschwulstinselchen die normalen oder etwas vergrösserten und von stärkeren Bindegewebsmassen umgebenen Leberacini. In dem Lobus sinister quadratus und Spigelii sind auf dem Durchschnitt die makroskopischen Verhältnisse etwas andere. Hier tritt die Erweichung einzelner auch hier vorhandener Geschwulstpartien sehr in den Hintergrund; auch ist das makroskopisch noch ziemlich normal beschaffene Lebergewebe zwischen den Geschwulstmassen relativ reichlich vorhanden, doch zeigt es die Abweichung, dass die einzelnen Acini von sehr wechselnder, oft sehr bedeutender Grösse und durch viel stärker als normal entwickeltes Bindegewebe äusserst deutlich von einander getrennt sind. Stellenweise ist das Bild hier so, dass in den vorhandenen noch funktionirenden Lebergewebe einzelne, heller als dieses gefärbte, ganz circumscripte Geschwulstknoten eingebettet liegen, die von verschiedenem Umfang, hirsekorngross bis bohnengross sind. An den verschiedensten Stellen der so entarteten Leber findet man Gefässe, welche, theils dem Gebiete der Pfortader, theils dem der Lebervenen angehörend, von Geschwulstmassen mehr oder weniger fest angefüllt sind, jedoch so, dass sie sich beim Druck auf die Umgebung aus den Gefässen herausdrücken lassen, und

beim Anfertigen dünnerer Schnitte sehr leicht herausfallen. Ein sehr interessantes Bild gewähren solche Stellen, wo man ein Gefäss auf dem Längsschnitt getroffen hat, denn hier sieht man ausserordentlich deutlich, wie in den Gefässen, diese ausfüllend, solide, den Gefässen entsprechende, baumförmig verästelte Stränge vorhanden sind.

Das Mikroskop zeigt uns zunächst an den Stellen, die ganz in der Geschwulstmasse aufgegangen sind und keine Spur eines Lebergewebes mehr erkennen lassen, ein den makroskopisch schon wahrnehmbaren Bindegewebszügen entsprechendes Gerüstwerke von deutlich streifigem Bindegewebe, worin spärliche Bindegewebskörperchen und verschieden reichliche, an einzelnen Stellen äusserst zahlreiche lymphkörperchenartige kleine Rundzellen eingebettet sind.

Besonders nützlich erweist sich hier das schwache Färben der Präparate mit Hamatoxylintinctur, ein Verfahren, welches auch bei allen folgenden Untersuchungen mit sehr grossem Vortheil angewandt wurde, indem sich die noch funktionirenden, mit Gallenfarbstoff mehr oder weniger getränkten Leberzellen, nicht mit dem blauen Färbestoff imprägniren, höchstens ist dies einmal bei sehr starker langdauernder Einwirkung bei den Leberzellkernen der Fall, während das Bindegewebe und die neugebildeten Bestandtheile den Farbstoff begierig aufnehmen. Ein weiterer Vortheil dieser Methode besteht auch noch darin, dass sich die einzelnen Zellengrenzen, die bei nicht also behandelten Präparaten nur undeutlich oder gar nicht hervortraten, sofort hinreichend deutlich hervortraten.

In den stark ausgeprägten als interacinöses Bindegewebe zu bezeichnenden Theilen sieht man dann theils runde, theils mehr ovale oder längliche Lücken, die an ihrer Epithelauskleidung als Gallenwege zu erkennen sind, was besonders da der Fall ist, wo sie vom Schnitte der Länge nach getroffen deutlich daliegen. Einigemale fand sich eine solche dem Gallengang entsprechende Lücke mit Krebszellen erfüllt. Weiter sieht man häufig im Bindegewebe Blutgefässe normal verlaufen. Von diesen Bindegewebszügen ausgehend, bilden zarte durch ihr mehr homogenes Aussehen deutlich unterscheidbare, an einigen Stellen auch mehr streifige mit vereinzelten Bindegewebskörperchen versehene Züge, welche die ernährenden Gefässe tragen, das Gerüste von zahlreichen Hohlräumen, die mit einer auf den ersten Blick gleichmässig körnigen hellgefärbten Masse ausgefüllt erscheinen. Diese Alveolen, welche also zu mehreren eine der schon makroskopisch wahrnehmbaren Inselchen bilden, sind von verschiedener Grösse und Gestalt, bald mehr rundlich, bald oval, dann auch mehr schlauchförmig, so dass der Längendurchmesser häufig den Querdurchmesser um ein oder mehrere Male an Grösse übertreffen kann, bald sind sie aber auch vielgestaltig, so dass sie, nebeneinander liegend, sich gegenseitig einander anpassen. Ihre Grösse ist so, dass der Durchschnittsdurchmesser der kleinsten Alveolen 0,109 Millim., der der mittleren 0,184 Millim. und der der grössten Alveolen 0,362 Millim. beträgt, während das Minimum eines Durchmessers überhaupt 0,0987 Millim. und das Maximum 0,4145 Millim. ist.

Die in diesen Alveolen liegende Masse löst sich

bei genauer Betrachtung und besonders nach der genannten Hamatoxylinfärbung in unregelmässig gelagerte verschieden grosse Kernen auf, die meistens ein Kernkörperchen erkennen lassen und in einer grobkörnigen Protoplasmamasse eingebettet liegen. Letztere bildet meist nur eine dünnere Schicht um die einzelnen Kerne, und lässt häufig erst mit einiger Schwierigkeit, oft aber auch ohne Weiteres, und dies besonders an der Peripherie des Alveolus, ihre Zellengrenze erkennen. An einzelnen Stellen der Peripherie sind die Zellen streckenweise mit einer gewissen Regelmässigkeit nebeneinander gelagert. Diese Zellen selbst sind von verschiedener Grösse, die kleinsten durchschnittlich von 0,0116 Millim. im Durchmesser, die grössern von 0,02 Millim., überhaupt mit einem Minimum von 0,008 und einem Maximum von 0,023 Millim. Ebenso ist ihre Gestalt sehr verschieden, theils sind sie rund, theils oval, und am häufigsten, dicht nebeneinander liegend, an einer oder mehreren Seiten abgeplattet. Die Zellenkerne, die im Allgemeinen rund sind, zeigen dieselben Grössendifferenzen, wie die Zellen selbst und meistens so, dass in den kleinsten Zellen auch der kleinste Kern enthalten ist, die kleinsten Kerne haben im Durchmesser durchschnittlich 0,0038 Millim., die grössten durchschnittlich 0,01 Millim., überhaupt mit einem Minimum von 0,0034 und einem Maximum von 0,011 Millim. Bisweilen findet man auch Zellenkerne, welche eine Biscuitform und darin häufig zwei Kernkörperchen erkennen lassen, also deutlich Theilungsphänomene zeigen. Dem entsprechend findet man dann auch abgegrenzte Protoplasmahaufen,

worin zwei oder auch noch mehrere Kerne evtl. mit Kernkörperchen enthalten sind.

Eine eigenthümliche, auf eine regressive Metamorphose der betreffenden Masse hindeutende Beschaffenheit zeigt an einzelnen Stellen der Inhalt einiger Alveolen, indem hier der periphere Theil derselben von einer mehr oder weniger stärkern Zellenschichte, die die eben geschilderte Beschaffenheit hat, erfüllt ist, während die centralen Partien von einer auf dünnem Schnitte eigenthümlich glänzenden, gequollen erscheinenden, mehr durchsichtigen, an dickern Stellen dunklen, ebenfalls glänzenden Zellenmasse gebildet wird, deren einzelne Zellen die vorher geschilderten Zellen an Grösse bedeutend übertreffen und einen hellen ebenfalls stark glänzenden sehr grossen Kern enthalten, der jedoch nur selten ein Kernkörperchen deutlich erkennen lässt.

An den Stellen, wo die Neubildung makroskopisch nur als kleinste Knötchen, die in anscheinend normales Lebergewebe eingebettet sind, zu erkennen ist, zeigt uns das Mikroskop folgende Verhältnisse. Die vorhandenen Leberacini sind meistens vergrössert, zeigen aber im grossen Ganzen eine normale Anordnung der Zellenbalken, jedoch sieht man, dass die einzelnen Balken nicht wie normal aus einzelnen höchstens dann und wann zu zweien hinter einander liegenden Zellen gebildet werden, sondern dass der Breite des Balkens nach immer 2, bisweilen auch 3 Leberzellen nebeneinander liegen, die dann zwischen sich deutlich einen capillaren Gallengang frei lassen. Auf dem Durchschnitt eines solchen Balkens macht sich das Bild so, dass mehrere radiär nebeneinander liegende Leberzellen ein centrales

Lumen, eben das des capillaren Gallengangs frei lassen. Die Kerne der Leberzellen, von denen man öfter 2 in einer Zelle wahrnimmt, sind meistens grösser als normal, und besitzen dann ein Kernkörperchen, und wenn sie sehr gross sind, auch wohl 2 oder 3 derselben. Wir haben also im Ganzen das Bild eines hypertrophischen Zustandes des Lebergewebes vor uns. Diese einzelnen Leberacini sind von weit derberen Bindegewebszügen als normal umgeben, welche an den meisten Stellen, besonders da, wo sie in der Nähe von Geschwulstknoten liegen, von zahlreichen Rundzellen durchsetzt sind. In diesen Bindegewebszügen sieht man überall normale Blut- und Gallengefässe verlaufen.

Die Geschwulstknoten haben dieselbe Struktur, wie die oben beschriebenen, auch so, dass an einzelnen, wenn auch seltenen Stellen jene auf eine rückgängige Metamorphose deutende Beschaffenheit einzelner Zellen vorkommt.

Wo diese Knoten an das Lebergewebe angrenzen, bemerkt man verschiedene Eigenthümlichkeiten des Lebergewebes. Zunächst sieht man an einzelnen Stellen die Leberzellenbalken, gegen die Grenze der Geschwulstmasse hin, immer schmäler, platter werden, ebenso die Zwischenräume zwischen den Zellenbalken allmählig sich verkleinern, so dass man den deutlichsten Eindruck einer direkten Compression des anliegenden Lebergewebes von Seiten der Geschwulst gewinnt; ja an vereinzelten Stellen ist dies noch dadurch verdeutlicht, dass die Geschwulstmasse desselben Knotens von zwei verschiedenen Seiten her vordringend, einen Theil des angrenzenden Lebergewebes zwischen sich nimmt, es zu-

sammendrängt, und später an gewissen Stellen von dem zugehörigen Lebergewebe gleichsam abschneidet, so dass diese Leberzellen an einander gelagert alsdann am peripheren Theil des Geschwulstknotens ganz von Geschwulstmasse umgeben sind.

Ein weiteres eigenthümliches Verhalten des Lebergewebes, und dies ist besonders bemerkenswerth, findet man an einzelnen Stellen der Peripherie mancher Knoten aufs Deutlichste ausgeprägt. Die Leberzellenbalken nämlich verbreiten sich hier, sowie sie sich der Geschwulstmasse nähern, immer mehr und scheinen dieselben direkt in die Geschwulst überzugehen. So schwer es nun auch ist, überall diesen Zusammenhang zwischen Leber- und Krebsgewebe direkt nachzuweisen, so kann man doch unschwer einzelne Stellen auffinden, wo das Bild des Uebergangs auf allerdeutlichste in die Augen fällt. Die gelbliche Farbe der sich gegen die Geschwulst hin sehr verbreitenden Leberzellenbalken wird allmählig heller und der Kern der Leberzelle vergrössert sich und nimmt allmählig ganz die Beschaffenheit der definitiven Krebszellenkerne an, so dass 2 bis 3 und wenn schon vorher Theilungen der Kerne stattfanden, auch mehrere Kerne der Art, entsprechend der Anordnung der Zellen in den Leberzellenbalken, nebeneinander liegen. An vielen Stellen bemerkt man weiter noch, dass diese so angeordneten und aufgehellten Protoplasmamassen, wo sie an Farbe schon den Krebszellen gleichen, Andeutungen von neugebildeten Zellengrenzen zeigen, wo dann diese neuen Zellen kleiner als die der vorhandenen Leberzellen der Umgebung sind, und einerseits die vorhandenen modificirten Kerne an sich tragen,

andererseits aber auch anfänglich ohne bemerkbaren Kern als helle granulirte Masse auftreten, die dann erst, weiter vorgerückt gegen das Krebsgewebe hin, eine solche erkennen lassen. Ob diese Zellenkerne nun alle durch Theilung des schon vorhandenen, die wie schon angedeutet öftere Theilung deutlich erkennen lassen, entstehen, oder ob in einzelnen bereits selbstständigen, abgetheilten Protoplasmahaufen erst die Kerne entstehen, lässt sich nicht mit Bestimmtheit entscheiden, besonders da an einzelnen Stellen, auch ohne dass der vorhandene Leberzellenkern sich vorher theilte, dieser Uebergang der Leber- in Krebszelle deutlich zu beobachten ist.

Auch noch ein anderes Verhältniss dieser entarteten Leberzellen, besonders an der Peripherie, wo die Zellen alle schon den Charakter der Krebszellen aufs Deutlichste an sich tragen, deutet fast unwiderleglich auf den direkten Uebergang der ursprünglichen Leberzellen in Krebszellen hin, nämlich das Vorhandensein von ausgeprägten Krebszellenbalken, die durch zarte Bindegewebssepta getrennt, der Breite nach sowohl den Leberzellenbalken, aus denen man sie an einzelnen Stellen mit Einschiebung der angedeuteten Zwischenstufen direkt her verfolgen kann, entsprechen, als auch vielfach mit anstossenden ähnlich gebauten Krebszellenbalken anastomosiren, also ein dem der Leberbalken analoges Netzwerk in beschränktem Maasse nachahmen. Schnitte durch die mit Geschwulst erfüllten Gefässe ergaben, dass in der verdickten Scheide, die weiter keine Abnormität zeigt, umgeben von der meistens erhaltenen Intima Krebszellenhaufen liegen, die aus den schon beschriebenen Zellen bestehen, welche wieder durch zarte

Bindegewebszüge in verschieden gestaltete Alveolen geschieden sind.

Was die Masse des noch funktionsfähigen Lebergewebes betrifft, so ist in dem rechten Lappen, der ganz in die Neubildung aufgegangen ist, nur, wie schon oben angedeutet, an einzelnen an der convexen Oberfläche gelegenen höchstens 1 Ctmr. dicken Partien noch eine Spur von atrophischem Lebergewebe vorhanden, das auch mikroskopisch ziemlich genau an den makroskopisch wahrnehmbaren Grenzen aufhört. Die Leberzellenbalken sind hier schmal, gleichsam von der Geschwulstmasse zusammengedrückt, während das Bindegewebe wie überall, so auch hier besonders stark entwickelt ist, und an den Grenzen gegen die Geschwulst hin eine sehr reichliche Einlagerung von kleinen Rundzellen zeigt. Etwas anders gestaltet sich das Verhältniss im linken Leberlappen und dem Lobus quadratus und Spigelii, wo die Neubildung nur in einzelnen bald grössern, bald nur den Leberacinis an Grösse entsprechenden Knötchen auftritt. Hier findet man relativ viel Lebergewebe erhalten, dessen Acini fast alle deutlich vergrössert, und durch sehr stark entwickelte Bindegewebsmassen, die theilweise mit zahlreichen, theilweise mit nur in geringer Anzahl vorhandenen Rundzellen durchsetzt werden, getrennt sind. Die Leberzellenbalken selbst sind in der oben angedeuteten Weise durch Nebeneinanderlagerung der Zellen verbreitert, hypertrophisch, und der Zellenkern von sehr wechselnder Grösse, so dass sie bald normal gross sind, bald die normale Ausdehnung um das Doppelte übertreffen können. Im Ganzen genommen dürfte man berechtigt sein, das noch

funktionsfähige Lebergewebe in allen Lappen insgesammt, als höchstens zwei Drittheil des Volumens des linken Leberlappens betragend abzuschätzen. Natürlich darf diese Abschätzung keinen Anspruch auf Genauigkeit machen.

Der 2. Fall betrifft die Leber eines Mädchens von 3 Jahren. Eine Beobachtung während des Lebens des Individuums liegt nicht vor. Es wurde nur die Leber afficirt, sonst in keinem Organe eine Spur einer Neubildung vorgefunden. Der rechte Leberlappen liegt, von ungefähr normaler Gestalt, ohne Verwachsungen frei dar, dagegen ist der linke Lappen ganz in eine grosse Geschwulstmasse aufgegangen, an seinen oberen Partien mit dem Zwerchfell, an seinen unteren mit der vordern Magenwand und an der linken Seite mit dem Milzüberzug verwachsen, jedoch hat die Geschwulst in keiner Weise auf die genannten Theile übergegriffen. Die Geschwulst geht an der obern Fläche diffus in den rechten Leberlappen über, schneidet dagegen an der vordern und untern Seite ziemlich genau an der dem Ansatz des Lig. suspensorium hepatis entsprechenden Stelle ab, so dass der Lobus quadratus ganz und der Lobus Spigelii zum grössten Theil mit in die Geschwulst hineingezogen sind, und nur nach hinten und seitlich von letzterem Lappen eine etwa doppelt wallnussgrosse Partie der Geschwulst sich continuirlich auf den rechten Leberlappen fortsetzt. An den mit obengenannten Organen verwachsenen Partien des linken in die Geschwulst übergegangenen Lappens haben zahlreiche verschieden grosse Blutaustritte aus der Geschwulstmasse stattgefunden. An der oberen convexen Fläche dieses Lappens

findet sich eine deutlich ausgesprochene, von vorn nach hinten ziehende, über 1 Ctm. tiefe Furche, die mit geronnenem extravasirtem Blute fast ganz ausgefüllt ist und $^2/_3$ des Tumors nach links und $^1/_3$ desselben nach rechts liegen lässt. Sonst ist die Oberfläche des entarteten linken Leberlappens undeutlich grobhöckerig. Die Consistenz des Tumors ist äusserst verschieden; an einigen wenigen Stellen fast knorpelhart, dann finden sich Stellen, wo er die Consistenz des Lebergewebes hat, und an den meisten Stellen ist es zur breiigen Erweichung der entarteten Partie gekommen. Die Grössenverhältnisse sind folgende: Von rechts nach links über die ganze obere convexe Leberoberfläche beträgt die Ausdehnung 19 Ctm. Die grösste Ausdehnung des Tumors von vorn nach hinten, ziemlich an der linksseitigen Begrenzung desselben beträgt 17 Ctm., die geringste Ausdehnung in dieser Richtung, ungefähr an der Uebergangsstelle in den rechten Lappen $11^1/_2$ Ctm. An der untern Fläche der Leber misst der grösste Durchmesser von links nach rechts bis zum Ansatz des Lig. susp. hep. (also die entartete Partie des linken Lappens) 12 Ctm. und die grösste Dicke des Tumors von oben nach unten $6^1/_2$ Ctm. Die Pfortader und ihre grossen Aeste sind frei von Abnormität, dagegen wächst in die aus dem linken Lappen seitlich von Lob. Spigelii kommende Lebervene hinein, nahe der Stelle, wo sie sich in die Vena cava ergiesst, ein haselnussgrosser mit mehreren kleinen halbkuglichen Erhabenheiten besetzter Körper, der jedoch die gegenüberliegende Wand der Vene freilässt.

Auf dem Durchschnitt des linksseitigen grossen Tumors findet man nur noch an wenigen Stellen sehr

geringe Ueberreste von Lebergewebe, das makroskopisch den Eindruck von Compression gewährt, sonst ist alles von der Neubildung eingenommen. Diese ist so angeordnet, dass in einem halb durchscheinenden, grauweissen stark entwickelten bindegewebigen Maschenwerk eingeschlossen, opake, mehr oder weniger stark mit Gallenfarbstoffen imprägnirte, miliare bis bohnengrosse, im Centrum meistens erweichte Knötchen liegen. Dieses Verhältniss zeigt sich auch an einzelnen Partien des rechten Leberlappens, besonders aber an dem vordern Rande desselben auf dem Durchschnitt, nur ist hier zwischen den neugebildeten Partieen noch weit mehr normal aussehendes Lebergewebe vorhanden, und gewinnt man deutlich den Eindruck, wie allmählig dasselbe von der Geschwulstmasse verdrängt wird. Die Geschwulstknötchen sind in vielen Fällen so angeordnet, dass sie dem Gefässverlauf entsprechen, ja an einzelnen Stellen lassen sich sogar aus den Gefässen selbst die genannten erweichten breiigen Massen ohne Weiteres herausdrücken und dies betrifft sowohl die den Lebervenen als die der Pfortader angehörenden Verzweigungen.

Der mikroskopische Befund ist folgender. Die Geschwulstmasse selbst stellt sich ohne Weiteres als Carcinom dar; derbe, mit mehr oder weniger zahlreichen kleinen Rundzellen erfüllte Bindegewebszüge, in denen Gallengänge und Blutgefässe normal verlaufen, trennt die Masse in einzelne, den normalen Leberacinis an Grösse durchschnittlich gleichkommende Partien, die unter sich jedoch wieder von verschiedener Grösse sind. Von diesem interacinösen Bindegewebe aus gehen feine zarte Züge desselben in den Knoten hinein und theilen

so denselben in zahlreiche verschieden grosse Alveolen ab. Die Grössenverhältnisse dieser Alveolen entsprechen ziemlich genau den im vorherigen Falle geschilderten. An einzelnen Stellen zeigen dieselben eine mehr längliche, oft fast schlauchförmige Gestalt, im Allgemeinen aber ist an dieser ganz in Geschwulstmasse aufgegangenen Partie der Leber die rundliche Form die vorherrschende. In den Alveolen liegen atypisch angeordnet Zellen, von ähnlichen Grössenverhältnissen wie im 1. Fall, aus einem körnigen Protoplasma bestehend, mit ziemlich deutlich überall wahrnehmbaren Zellengrenzen, und diese enthalten einen Kern, worin mindestens wieder ein Kernkörperchen deutlich zu erkennen ist. An der grossen confluirenden erweichten Partie dieser Geschwulst ist von Lebergewebe keine Spur mehr aufzufinden.

Untersucht man jetzt Stellen der Leber, wo noch relativ normales Lebergewebe vorhanden ist, so treten uns hier äusserst interessante Verhältnisse entgegen. Zwischen im Ganzen normal gebauten Reihen von Leberzellenbalken liegen theils vereinzelt, theils gehäuft nebeneinander Geschwulstmassen, die zum Theil aus Zellenhaufen, wie oben angegeben, constituirt sind, und dieselben Verhältnisse darbieten, zum Theil aber auch nur aus schlauchförmigen Gebilden bestehen, die, wie in den andern Knoten die Alveolen, durch zarte Bindegewebssepta von einander geschieden sind. Manche dieser Gebilde lassen kein Lumen in ihrem Centrum unterscheiden, sondern sind ganz solid, aus den oben beschriebenen Krebszellen gleichen Zellenhaufen gebildet, aber an vielen Partien, besonders gegen die Peripherie des Knotens hin, gewahrt man ein deutliches centrales

Lumen in diesen Schläuchen, das noch besonders hervortritt, wenn man einen solchen Schlauch auf den Querschnitt getroffen sieht, wo dann im Centrum ein mit hellen durchscheinenden gleichmässigen Massen erfülltes Lumen vorhanden ist, das ringsum von regelmässig angeordneten, bald cubischen, bald sich dem cylindrischen Typus mehr nähernden Zellen aus hell granulirtem Protoplasma mit deutlichem Kern, worin man oft ein Kernkörperchen unterscheiden kann, eingeschlossen wird. Wir finden hier mit einem Wort den ganz charakteristischen ausgeprägten Bau des Leberadenoms.

Ferner lässt sich weiter an passend gewählten Stellen der direkte Uebergang der Leberzellenbalken in diese Adenomschläuche verfolgen. Die Leberzellenbalken werden gegen die Uebergangsstelle hin etwas breiter, verlieren ihre gelbliche Farbe allmählig und auch ihr Kern wird deutlicher und vergrössert sich gewöhnlich etwas. Wenn dann weiter durch Vermehrung der Zellen, die jede einen Kern enthalten, diese ganz den Charakter der Zelle der Neubildung angenommen haben und anfangs noch dicht nebeneinander liegen, dann tritt durch Auseinanderweichen der nebeneinander liegenden Zellen, die aus einem Leberzellenbalken hervorgegangen sind, ein Lumen im Innern desselben auf und damit ist alsdann die vollkommene Struktur des Adenoms gegeben.

Höchst bemerkenswerth ist weiter noch das Verhalten dieser Schläuche an einzelnen Stellen, wo dieselben ihr Lumen wieder verlieren, indem sich dasselbe mit Zellenmasse von derselben Struktur wie die schon

vorhandenen anfüllt. Dann werden durch wuchernde Bindegewebsmassen, die von den bindegewebigen Alveolarseptis ausgehen, dieser solid gewordene Theil des Adenomschlauchs allmählig abgeschnürt, und liegt so als selbstständiger, jetzt vollständig den oben geschilderten Krebsalveolen gleichender Bestandtheil da. Daraus ergiebt sich die Beobachtung, dass in einem solchen Geschwulstknoten, der aus Adenomschläuchen besteht, meistens auch mehr oder weniger zahlreiche, nicht zu verkennende, durch atypische Anordnung ihrer Zellen charakterisirte, aus den Schläuchen selbst durch Abschnürung hervorgegangene Krebsalveolen wahrzunehmen sind.

Den Adenomschläuchen muss ein selbstständiges Weiterwachsthum vindicirt werden, da man nicht selten auch von den vorhandenen ursprünglich gebildeten Schläuchen secundäre mit Hohlräumen versehene Seitensprossen ausgehen sieht. Hieraus erklärt sich dann auch das Verhalten des noch vorhandenen Lebergewebes der Umgebung des Geschwulstknotens. Mit dem Weiterwachsen des Knotens, der sich überall mit Ausnahme der Stelle, von wo aus sich die Leberzellenbalken in Adenomschläuche umwandeln, sofort mit derben Bindegewebsmassen umgiebt, wird das Lebergewebe, das sich nicht an der Geschwulstbildung betheiligt, zusammengedrückt und zwar einerseits durch die sich aus sich selbst vergrössernden Knoten, andererseits durch das wuchernde Bindegewebe der Umgebung, das seine Wucherung durch reichlich eingelagerte kleine Rundzellen kundgiebt. Es ist hier eben wie auch im vorigen Fall bei der Carcinombildung eine einleitende und beglei-

tende Bindegewebswucherung vorhanden, die Waldeyer[1]) als Veränderungen, die ganz an entzündliche Vorgänge erinnern, beschreibt. Man findet daher das Lebergewebe in der Umgebung atrophisch, die absolute Menge desselben hat abgenommen, es ist theilweise zum Schwinden gebracht, theilweise auch in die Neubildung umgewandelt; aber auch die Zellenbalken und Zellen selbst sind schmäler, kleiner geworden und näher aneinander gedrängt. Dazu findet man an einigen Stellen noch eine mehr oder weniger stark ausgesprochene Fettinfiltration der Leberzellen.

Ein 3. mir zu Gebote stehender Fall ist der von Fetzer[2]) als primärer Krebs beschriebene, auf dessen Arbeit ich im Allgemeinen verweisen muss, besonders da bei der jetzt wiederholten Untersuchung ganz dieselben dort angegebenen Verhältnisse und hauptsächlich was die Uebergangspartien der Leber- in die Krebszellen betrifft, worauf es mir hier besonders ankommt, constatirt werden konnten. Es lässt sich eben ganz ähnlich wie im 1. Fall der Uebergang der hypertrophischen Leberzellenbalken mit Bildung gewisser Zwischenstufen ins fertige Krebsgewebe deutlich verfolgen. Nur was das Verhalten des Zellenkerns in den Uebergangspartien betrifft, war es mir immer möglich, denselben, wenn auch an Gestalt verändert, zu erkennen, ganz ähnlich wie im 1. der von mir oben beschriebenen Fälle; auch hier war es nur unklar, ob die Kerne, die, wie Fetzer sehr richtig bemerkt (pag. 14), weiterhin

1) Waldeyer, Virchows Archiv Bd. 55. pag. 152 ff.

2) Fetzer, Beiträge zur Histogenese des Leberkrebses, Inauguraldiss. 1868. Tüb.

dann zahlreich im feinkörnigen Protoplasma auftreten, durch Theilung des vorhandenen oder von letzterem unabhängig entstehen.

Um die etwa durch die Bemerkungen von Perls[1]) über diesen ersten Fall Fetzers angedeuteten Bedenken, dass es sich hier vielleicht um einen von der Gallenblase ausgehenden secundär auf die Leber übergegangenen Krebs handle, zu widerlegen, bemerke ich, dass die ganze Schleimhaut der Gallenblase intact ist, keine Wucherungen des Epithels zeigt, also aus diesem Grunde kein Ausgangspunkt für das Carcinom sein kann, wenn auch in der unter der Schleimhaut gelegenen Partie der verdickten Wand Carcinomalveolen eingebettet liegen. Das Geschwür darf man sich ohne Bedenken durch den eingelagerten Gallenstein bedingt entstanden denken, besonders wenn man noch, wie auch Waldeyer[2]) in seinem 2. Fall beobachten konnte, die polypösen Bildungen als das primäre, als »zottige Granulationswucherungen, wie man sie auf der Innenfläche der Harnblase bei durchbrechenden Uterus- oder Mastdarmkrebsen vorfindet« annimmt, wo dann erst secundär das bedeckende Epithel an diesen hervorspringenden Stellen durch den Gallenstein entfernt wurde.

Ausser diesen mir vorliegenden Fällen von primärem Lebercarcinom führe ich aus der Literatur noch folgende Fälle an:

Zunächst den ebenfalls von Fetzer[3]) beschrie-

1) Perls, Virch. Arch. Bd. 56. Beiträge zur Geschwulstlehre pag. 457 ff. Anm.

2) Waldeyer l. c. pag. 128.

3) Fetzer, l. c. pag. 18 ff.

benen früher erkannten und als eigenthümliche Form von Lebercirrhose gedeuteten 2. Fall, worin Fetzer trotz der unzweckmässigen Aufbewahrung und Uebergang in Fäulniss noch im Stande war, dieselben Verhältnisse wie in seinem 1. Fall, also auch denen in meinem ersten Fall gleich, zu constatiren.

Weiter wurde ein Fall von primärem Leberkrebs von Naunyn[4]) beobachtet. Der Fall betrifft eine 45jährige Frau (etwaige ätiologische Momente sind nicht angegeben) und gleicht die Leber dieses Individuums in vieler Beziehung dem von mir beobachteten Fall II. sowohl makroskopisch als mikroskopisch. Naunyn sagt darüber, nachdem er den alveolenartigen Bau der einzelnen Geschwulstknoten und besonders der veränderten Gallenkanälchen und deren Epithelien beschrieben hat (pag. 727 u. 728): »Diese Hohlräume (d. h. die durch Bindegewebe eingeschlossenen Unterabtheilungen der einzelnen Acini) communiciren vielfach unter einander, zeigen bald nach allen Richtungen hin gleiche Durchmesser, bald überwiegt ein Durchmesser erheblich und sie stellen ein dem entsprechendes Netzwerk dar. Es ist dies dasselbe Bild, wie man es auch in früheren Stadien der diffusen chronischen Hepatitis nicht selten sieht, nur sind im vorliegenden Fall die Hohlräume erheblich grösser, und während dieselben dort von Leberzellen erfüllt sind, ist hier in der Mitte der Hohlräume ein Lumen bemerklich, während die hohle Fläche derselben bekleidet wird von einem Epithelium. Dasselbe

1) Naunyn, Arch. für Anat. und Phys. 1866. Ueber d. Entwick. d. Leberkrebse pag. 725.

gleicht in jeder Beziehung dem des Gallengangs, dessen Verfolgung hierher führt.«

»Nur selten gelingt es, den Uebergang desselben (Gallengang) in den Acinus deutlich zu beobachten. Man sieht dann, wie das Epithelium des Gallengangs in das jene Hohlräume auskleidende continuirlich übergeht, während sich andererseits das Lumen des Gallengangs zu dem des Letzteren erweitert.«

»Gegen die Peripherie der Geschwulst hin werden die erwähnten Hohlräume kleiner, die sie trennenden Septa dünner und zarter. In den Hohlräumen ist ein centrales Lumen nur noch hier und da als schmaler Spalt sichtbar, meist sind sie ganz von den beschriebenen grossen Epithelzellen ausgefüllt.«

»An solchen (feinen Schnitten) sieht man, dass sich gegen die Peripherie der Geschwulst hin die neugebildeten Zellen in bald scheinbar durch einander verlaufenden, bald netzartig verflochtenen kurzen Reihen anordnen, wie sie meist die Leberzellen an dieser Stelle auch bilden. Häufig schieben sich diese Reihen zwischen die Leberzellenhaufen ein; an anderen Stellen aber sieht man, wie eine Reihe neugebildeter Zellen in eine Leberzellenreihe übergeht. Hier ist die Grenze des Neoplasmas, d. h. was Leberzelle, was neugebildete Zelle ist, schwer zu bestimmen. Es scheint, als ob die Leberzellen unter Vergrösserung ihres Kernes und Aufhellung des hier stets stark körnig getrübten Zelleninhalts zu Zellen des Neoplasmas werden.

Naunyn beobachtete also zunächst den Uebergang aus den Schläuchen in solide Alveolen, also aus Adenom in Carcinom, denn dass er die Schlauchbildung

als mit dem Gallengang im direkten Zusammenhang stehend fand, ist natürlich, da doch die Leberzellen überhaupt auch normal die schliessliche resp. anfängliche Begrenzung der Gallenwege bilden. Deshalb darf es auch nicht Wunder nehmen, wenn Naunyn Gallengänge in wirkliche Krebszellenhaufen übergehen sah. Nun beobachtet er auch den Uebergang der Leberzellenbalken in diese Adenomschläuche, oder nimmt sie hier der Beschreibung nach an, da er dieselben ins Detail nicht verfolgen konnte, »es ergiebt sich«, wie er sagt (pag. 731), aus den beschriebenen Beobachtungen, dass Krebse der Leber nicht selten eine vollkommene drüsenartige Struktur zeigen, und dass diese Struktur im engen Zusammenhange mit dem normalen Bau des Organs steht.«

Auch Perls [1]) theilt einen Fall von Lebercarcinom mit, worin er den direkten Uebergang von Leberzellen in Carcinomzellen beobachten konnte, wenn auch nicht mit vorhergehender Hypertrophie des Lebergewebes oder Adenombildung desselben. Es verspricht jedoch keinen Erfolg, auf diesen angeführten Fall Perls' näher einzugehen, da es aus verschiedenen seiner Aeusserungen, die näher zu besprechen hier nicht der Ort ist, nicht ganz sicher fest steht, ob der Verfasser in der besprochenen Neubildung ein primäres oder secundäres Lebercarcinom gesehen hat.

Weitere zwei Fälle von primärem Krebs der Leber beobachtete Waldeyer [2]), wo er aber keine Wuche-

1) Perls, l. c. pag. 448 ff.
2) Waldeyer, l. c. pag. 128.

rung und Uebergang von Lebergewebe in Carcinommassen fand, das Carcinom vielmehr von einer Wucherung der Epithelien der kleinen Gallengänge ableitet.

Von besonderem Interesse sind hier nun die beiden von mir angeführten Fälle und der erste Fall Fetzers und der Naunyns, wo überall ein direkter Uebergang von Leberzellen in Krebszellen bei primärem Carcinom der Leber beobachtet wurde. Wurden auch bei den beiden letzten Fällen die Gallenwege betheiligt gefunden, so dürfte dies wenig in Betracht kommen, erstens da es sich fragt, ob der Anstoss zur carcinomatösen Umwandlung hier zunächst von Gallengangepithel oder von der Leberzelle ausging, und da hier natürlich wohl kaum eine Entscheidung möglich ist, zweitens weil überhaupt histogenetisch Gallengangepithel und die eigentliche Parenchymzelle der Leber gleichwerthig sind, ja das Epithel der capillaren Gallengänge gleichsam von den Leberzellen selbst gebildet wird. Diesem Gesichtspunkt folgt auch Klebs [1]) bei der Eintheilung der Carcinombildung in der Leber, indem er neben secundärem Krebs und Carcinom der Gallenblase, den primären als entweder von Drüsenparenchym oder von den Gallengängen ausgehend, herstellt, deren Unterscheidung bis jetzt nicht möglich sei.

Die vier bezeichneten Fälle von primärem Lebercarcinom kann man wieder in zwei Gruppen bringen, wovon uns zwei, der von Fetzer und der erste meiner Fälle, den Uebergang der Leberzellen in Carcinomzellen, nachdem die ersten eine Hypertrophie resp. Hy-

1) Klebs l. c. pag. 495.

perplasie erlitten haben, zeigen, und die zwei anderen Fälle, der von Naunyn und mein zweiter Fall, das Hervorgehen der carcinomatösen Massen aus dem Lebergewebe mit vorhergehender Bildung von Adenomgewebe erkennen lassen.

Ich muss hier zunächst auf das Verhältniss von Adenom und hypertrophische Zustände der Leber eingehen. Letzteren Ausdruck wähle ich absichtlich für Hypertrophie und Hyperplasie mit Rindfleisch[1]), der dies so motivirt: »Man hat speciell zwischen Hypertrophie und Hyperplasie der Leber in dem Sinne unterscheiden zu können geglaubt, dass man die erstere durch eine Vermehrung der Grösse, die letztere durch eine Vermehrung der Zahl der Leberzellen zu Stande kommen liess. Ich muss die Brauchbarkeit von solcher Unterscheidung für problematisch erklären, weil man beträchtliche Grössenverschiedenheiten und Theilungsvorgänge zu häufig an ganz gesunden Lebern wahrnimmt. Den einzigen Stützpunkt für unser Urtheil bietet uns die Thatsache, dass eine Neubildung von Acinis unter allen Umständen nicht beobachtet wird, dass sich mithin jede Hypertrophie zunächst als eine Vergrösserung der Acini präsentiren muss.« Diese Erklärung Rindfleischs muss um so viel mehr in den vorliegenden Fällen herangezogen werden, als in den deutlich vergrösserten Acinis neben einer Vergrösserung der Zellen auch eine Verbreitung des Balkens durch Vermehrung der Zahl der Zellen beobachtet wird.

Im Allgemeinen herrscht noch wenig Uebereinstim-

1) Rindfleisch l. c. pag. 399.

mung darüber, was man eigentlich Hypertrophie und was man als Adenom resp. Adenoid bezeichnen will. In Bezug darauf führe ich nur Folgendes an. Der von Friedreich [1]) als multiple knotige Hyperplasie der Leber bezeichnete Fall wird von Hoffmann [2]) mit den Worten: »es reiht sich ihrer ganzen Natur nach diese Neubildung innig an die in letzter Zeit von Griesinger und Rindfleisch, sowie von Friedreich beschriebenen Fälle an«, der von ihm als »grosses Adenom der Leber« bezeichneten Geschwulst an die Seite gestellt, während derselbe Fall Friedreichs wieder von Klebs [3]) als geschwulsartige knotige Hyperplasie ohne Bindegewebskapsel bezeichnet wird. Von Klebs wird auch an derselben Stelle der Fall Hoffmanns, also das Adenom, als geschwulstartige knotige Bildung hingestellt, getrennt von dem Adenom Klebs, von dem derselbe sagt (pag. 375): »Als solches bezeichnen wir alle diejenigen Lebergeschwülste, welche dem Typus der schlauchförmigen Drüsen entsprechen und aus der Leibersubstanz selbst hervorgegangen sind; gewöhnlich werden auch unter diesem Namen mit inbegriffen die im vorigen Abschnitt besprochenen Formen von knotiger Hyperplasie.« In diesem Abschnitt über Adenom der Leber führt Klebs wieder den Fall Hoffmann's auf. Wir haben also hier genügenden Beweis, wie schwer es im speciellen Fall ist, beide Processe auseinander zu halten; man kann sich aber auch sehr wohl vorstellen, wie die Hypertrophie in das Adenom un-

1) Friedreich, Virchow's Archiv Bd. 33. pag. 48.
2) Hoffmann, Virchow's Arch. Bd. 39. pag. 198.
3) Klebs l. c. pag. 372.

merklich übergeht. Wie in dem von mir beschriebenen ersten Fall das Mikroskop zeigte, waren die Leberzellenbalken verbreitert durch Theilung resp. Nebeneinanderlagerung der einzelnen Zellen, zwischen denen man als Lumen einen capillaren Gallengang verlaufen sah; ebenso gestaltete sich das Bild auf dem Querschnitt, wo man um die Gallencapillaren herum die Leberzellen regelmässig angeordnet, diese begrenzen sah. Denkt man sich diese schon jetzt vorhandene schlauchförmige Drüsenstruktur durch Weiterwuchern und Vermehrung der Zellen fortgesetzt, so wird ohne Zweifel sich recht bald bei gleichzeitiger, mehr oder weniger starker Erweiterung des centralen Lumens die vollständig ausgebildete Adenomstruktur zeigen, wie wir ihn im 2. von mir angeführten Fall stellenweise zu beobachten Gelegenheit hatten, oder wie es in den von Naunyn und Hoffmann beschriebenen Fällen vorhanden war. Letzterer Autor denkt sich ebenfalls einen Uebergang von Hypertrophie und Adenombildung, wenn er sagt [1]): »In Bezug auf meinen Fall (Adenom) trete ich den Ausführungen Friedreichs über die Entstehung insoweit vollständig bei, als auch ich denselben als das Produkt einer hyperplastischen Wucherung ansehe, die sich nur auf eine umschriebene Stelle des Lebergewebes beschränkt hat. Unzweifelhaft ist in meinem Falle die Entstehung der Geschwulst auf eine Wucherung durch Theilung der ursprünglich vorhandenen Leberzellen zurückzuführen, wobei dann die neuentstandenen Zellen zu einer ziemlich bedeutenden meist das doppelte der gewöhnlichen

1) Hoffmann l. c. pad. 204.

Zellen betragenden Grösse heranwuchsen.« Auch Rindfleisch [1]) sagt in Bezug auf den von ihm veröffentlichten Fall ähnliches über die Entstehung des Adenoms aus den Leberzellen: »Es bedeutet ohne Zweifel, dass die erste Bildung unserer Geschwulst direkt und unmittelbar von den Leberzellen ausgeht und als eine Hyperplasie derselben aufzufassen ist« und weiter (pag. 398) die Auffassung von den Elementarvorgängen bei der Entstehung etc. ist »also partielle Hyperplasie mit Metahypie des secernirenden Parenchyms der Leber.« — Ueber denselben Fall spricht sich betreffs der Entstehung Eberth [2]) ganz ähnlich aus. Da man nun aber doch eine Unterscheidung zwischen Hypertrophie und Adenom machen muss, weil nicht immer sich der Uebergang in demselben Präparat zeigt, so ist jedenfalls die Eintheilung Hoffmanns (pag. 203) der Lebertumoren in 1) angeboren, 2) während des Lebens erworben von Leberstruktur, 3) mit drüsiger Struktur, aber von der Struktur des Leberparenchyms abweichende, 4) durch partielle Degeneration der Leber entstandene Geschwülste, von denen Hoffmann die unter 2) und 3) bezeichneten Tumoren als Adenome oder Adenoide aufgefasst wissen will, eine passende. Da mir ebenfalls ein als »multiple knotige Hyperplasie der atrophischen Leber« bezeichnetes Präparat zu Gebote steht, das in vieler Beziehung interessant ist, da es an dem Uebergang des an der betreffenden Stelle hypertrophischen Lebergewebes ein deutliches Adenomgewebe zeigt, so will ich denselben im Folgenden beschreiben:

1) Rindfleisch, Archiv für Heilkunde V. 1864. pag. 397.
2) Eberth. Virch. Arch. Bd. 43. pag. 8 am Schlusse der Arbeit.

Das Präparat, ein in Spiritus erhärtetes Stück einer Leber, die von einem erwachsenen an Lungenphthisis verstorbenen Individuum stammt, zeigt makroskopisch betrachtet folgende Verhältnisse: An der Oberfläche ragen zahlreiche kleine, stecknadelknopf- bis kirschengrosse meist halb-kugliche Höcker hervor, getrennt durch mehr oder weniger tiefe Furchen. Das ganze Stück ist von ziemlich gleichmässiger, derber Consistenz. Auf dem Durchschnitte sieht man in dem graugelben, durch eingelagerten Gallenfarbstoff an einzelnen unregelmässigen hirsekorn- bis erbsengrossen Stellen dunkel braungelb gefärbten Lebergewebe, dessen Acini durch derbe, weissgraue Bindegewebszüge deutlich von einander geschieden, von verschiedener Grösse, meist kleiner als normal sind, diffus eingelagert, zahlreiche weissliche bis gelblich weisse, miliare bis erbsengrosse Knötchen, die im allgemeinen von der Consistenz des umgebenden Lebergewebes, vielleicht ein wenig weicher sind. Durch nebeneinander Lagern mehrerer Knötchen entstehen vereinzelte, zerstreut liegende bis bohnengrosse Knoten, die meistens von weicher markähnlicher Consistenz sind und dann leicht an Krebsknoten erinnern. Die grösseren Knoten sind von einem deutlich ausgeprägten bindegewebigen Saum eingefasst, ein Verhältniss, was an den kleinsten Knötchen nicht überall zu erkennen ist. Die in dem Leberstücke verlaufenden Blut- und Gallengefässe sind von der Geschwulst in keiner Weise afficirt; dagegen sind die Venen meistens erweitert und die Gefässscheiden überhaupt mehr oder weniger stark verdickt.

Das Mikroskop zeigt uns, dass in einem sehr stark

entwickelten, deutlich faserigen mit spärlichen Bindegewebskörperchen und Rundzellen durchsetzten Bindegewebe Leberacini liegen, die in ihrer Structur, der Radienartigen Anordnung der Leberzellenbalken, annähernd normal, aber alle mehr oder weniger verkleinert sind. Daneben findet man aber auch nicht selten Stellen, wo die Structur der Leberacini fast ganz verloren gegangen ist, von ihnen selbst oft nur noch einzelne Zellen und Zellenbalken übrig geblieben und diese in Bindegewebe vollständig eingeschlossen sind, so dass man an diesen Stellen ein Bild von allmähligem Schwund der Acini resp. der einzelnen Leberzellen durch Compression von Seiten des Bindegewebs und eines gewöhnlich in der Nähe vorhandenen wachsenden Geschwulstknotens vor Augen hat. Die vorhandenen verkleinerten Leberacini enthalten Zellenbalken, welche schmäler als normal sind, aus kleineren Zellen als im gesunden Zustande bestehen. Die Zellen haben an vielen Stellen, die den dunkel gelbbraunen schon makroskopisch wahrnehmbaren Orten entsprechen, mehr oder weniger reichliche Massen von Gallenfarbstoff in sich aufgenommen und zeigen, wenn auch selten, doch bisweilen Spuren der Verfettung. Ausser diesen Acinis, die an vielen Stellen in der Nähe der Geschwulstknoten, wie schon angedeutet, eine deutliche Compression zeigen, sind in den Bindegewebsmassen, ähnlich wie die Acini selbst, noch die eigentlichen Geschwulstknoten eingebettet, welche theilweise ganz und gar von einer Bindegewebskapsel eingeschlossen, theilweise wenigstens im grössten Theil ihrer Peripherie davon umgeben sind. Von dem interacinösen Bindegewebe aus, gehen zwischen die

einzelnen Unterabtheilungen der Geschwulst, feine, zarte, nur selten einen Kern tragenden Bindegewebszüge hinein. Die Geschwulstknoten selbst sind aus schlauchförmigen fast überall einen Hohlraum erkennen lassenden Unterabtheilungen zusammengesetzt, die je nachdem sie zur Schnittfläche liegen, bald als langgestreckte Schläuche, bald in länglich ovaler Gestalt, dann wieder kreisförmig mit centralem Lumen zu Tage treten. Daneben kommen aber auch Stellen vor, wo man kein Lumen in diesen Gebilden sieht, und dies ist besonders an der Peripherie des Knotens der Fall. Häufig findet man Schläuche vor, welche an ein oder beiden Seiten ein oder mehrere Seitensprossen, die ebenfalls ein Lumen zeigen, besitzen, Vorkommnisse, die also für ein Weiterwachsthum der Geschwulst aus sich selbst sprechen. Die Zellen der Geschwulst sind bald kleiner, bald von ähnlicher Grösse, wie die vorhandenen Leberzellen, dann aber kommen besonders gegen das Centrum des Geschwulstknotens zu auch Zellen vor, die die Leberzellen an Grösse übertreffen. Die Kerne aller Zellen der Neubildung sind durchschnittlich grösser als die der Leberzellen, auch ist die Farbe der ersteren blässer, hat nicht den gelblichen Ton der Leberzellen mehr, zeigt nirgends überhauchte Imprägnation mit Gallenfarbstoff. Die Gestalt der Zelle des Neoplasmas ist verschieden, oft unregelmässig; besonders an Stellen, wo kein Lumen in den Geschwulsttheilchen zu bemerken ist, dann aber an den Schläuchen mit Lumen bald mehr cubisch, bald mehr dem cylindrischen Typus sich nähernd, letzteres vorzüglich an solchen Stellen, wo das Lumen sehr weit ist.

Besonders interessant sind nun solche Stellen, die

man nicht so selten vorfindet, wo man das Entstehen der Neubildung aus dem vorhandenen Lebergewebe beobachten kann. Dies Verhältniss zeigt sich immer an Stellen, wo der an dem grössten Theil der Peripherie von Bindegewebe eingeschlossene Geschwulstknoten an einer Stelle frei davon ist, und direct an das Leberparenchym angrenzt. Hier sieht man wie die Leberzellen zunächst allmälig ihren Farbstoff verlieren und sich ein wenig vergrössern, so dass wir den Leberzellenbalken an dieser Stelle etwas verbreitert, hypertrophirt finden; dabei findet dann auch eine Vermehrung der Zellen statt. Eine solche hypertrophirte Partie wird dann allmälig durch hineinwucherndes Bindegewebe abgeschnürt vom übrigen Lebergewebe und dann haben schon, abgesehen davon, dass diese Partie anfänglich noch kein Lumen im Innern besitzt, ihre Zellen eine nicht zu verkennende Aehnlichkeit mit den definitiven Geschwulstzellen. Erst allmälig bekommt dieser abgeschnürte Theil ein Lumen und zeigt sich dann als vollständig zur Geschwulst gehöriger Adenomschlauch.

Zu beachten ist, dass bei diesem Fall während des Lebens eine chronische Lungenaffection vorhergegangen war, wie man gerade bei diesen Affectionen und anderen chronischen Consumptionskrankheiten die Leber durch die angedeuteten Neubildungen bisweilen afficirt vorfindet. Auch Klebs [1]) sagt: »Bemerkenswerth ist in beiden Fällen (scl. von Hoffmann und Friedreich) die Anwesenheit chronischer Lungenerkrankungen, welche vielleicht nicht ohne Einfluss auf die Entstehung

1) Klebs l. c. pag. 373.

dieser Neubildung gewesen sind.« Wie man sich aber diese Erscheinung von einer gewissen Abhängigkeit besonders der Lungenerkrankung und der Leberaffection denken soll, darüber lassen sich wohl kaum jetzt bestimmte Andeutungen geben; es genügt eben die Constatirung des Factums, und wenn Förster [1]) die mehr diffuse Hypertrophie als besonders häufig bei allgemeinen mit Störung der Ernährung des Bluts und des ganzen Körpers verbundenen Krankheiten, wie bei Leukämie, Diabetes, Tuberculose, Herzkrankheiten, ferner in heissen sumpfigen Gegenden und zuweilen ohne erklärte Ursache vorkommen lässt, so darf man ein ähnliches wenn auch weniger beachtetes Verhältniss bei den vorliegenden mehr circumscripten, sonst aber ähnlichen Processen, wohl als ebenfalls in einer gewissen Weise vorhanden annehmen.

Greifen wir jetzt zurück auf die Verhältnisse, wie sie sich bei den aufgeführten 4 Fällen im primären Lebercarcinom gestaltet, so haben wir hier auf das deutlichste das Entstehen des Carcinoms aus vorhandener Hypertrophie resp. Adenom der Leber constatiren können. Drängt sich uns da nicht von selbst die Frage auf: sollte nicht jede Hypertrophie oder Adenom der Leber früher oder später durch irgend eine Veranlassung zur Bildung von Carcinom führen können, oder mit andern Worten, sollte nicht eine vorhandene typisch angeordnete epitheliale Neubildung der Leber durch irgend einen Reiz, der keine Entzündung, wohl aber eine formative Veränderung der betreffenden Gebilde zur Folge

1) Förster, Lehrb. d. spec. path. Anat. 2. Aufl. pag. 169.

haben kann, in eine ganz schrankenlose, unregelmässige Epithelneubildung, oder die von Waldeyer sogenannte atypische epitheliale Neubildung, des Carcinoms, übergehen können? Ich glaube, man darf diese Gedanken nicht ohne Weiteres auf die Seite schieben; es sind leider bis jetzt die Beobachtungen nicht auf diesen Punkt gerichtet gewesen, und auch die angeführten Fälle geben kein genügendes Beweismittel ab, aber sie können wohl in dieser Hinsicht verwerthet werden. Zunächst ist daran zu denken, dass die Hypertrophie und das Adenom meistens nicht zur direkten Todesursache werden, sondern mehr nebenher als Leichenbefund auftreten, dass sie also ein langsames Wachsthum haben, und deshalb auch wenig Beschwerden machen. Wenn man auch von einer Infectionsfähigkeit des Adenoms sprechen wollte, das allerdings bisweilen dadurch wohl Todesursache werden kann bei langem Bestehen, so sind darüber doch noch keineswegs genügend sichere Beobachtungen vorhanden, so dass man auch hierfür im Allgemeinen, einen mehr schleichenden Verlauf anzunehmen berechtigt ist.

So verlief wohl in dem I. von mir angeführten Fall, die doch deutlich zu constatirende Hypertrophie der Leber ganz ohne irgend welche Anzeichen, so dass erst durch den Fall auf das Epigastrium diese Affection zum atypischen Weiterwuchern der Zellen führte, die dann während etwa 5—6 Monate zur Beobachtung und zur Behandlung kam. Von meinem II. Fall existirt leider keine klinische Beobachtung, obgleich hier gerade das Auftreten des Carcinoms bei einem so jugendlichen Individuum sehr viel Interesse bietet. Der I. Fall

Fetzers ergiebt auch, dass erst seit 1/4 Jahr vor dem Tode der Patientin Beschwerden auftraten, und auch hier ist deutliche Hypertrophie des Lebergewebes vorhanden, so dass man wohl anzunehmen berechtigt sein könnte, dass diese Affection schon unbewusst und unbeschadet längere Zeit vorher ertragen wurde. Auch der Fall Naunyn's, der leider keine genaueren Anamnese giebt, scheint sich ähnlich zu verhalten, jedenfalls scheinen die objectiven Zeichen der Lebererkrankung nur in einem mehrmonatlichen Icterus vor dem Tode bestanden zu haben. Es wird also immerhin noch der Beobachtung vieler Fälle bedürfen, um die hier angedeuteten Verhältnisse zu bestätigen, und diese werden jedenfalls auch wegen des grossen Interesses, welches das primäre Lebercarcinom bietet, immer häufiger einer genauen Untersuchung gewürdigt werden.

Ueber die klinische Diagnose des primären Leberkrebses lässt sich natürlich nicht viel Erfreuliches sagen, da schon die Diagnose des Krebses der Leber überhaupt oftmals äusserst schwierig ist. Zunächst muss natürlich das Fehlen anderweitiger primärer Krebskrankheiten konstatirt sein, und dann dürfte vielleicht der soeben angegebene Moment, dass in Folge irgend eines Reizes relativ plötzlich eine Reihe von Beschwerden auftritt, die auf Erkrankung der Leber sich beziehen lassen und ein vorher, wenigstens scheinbar mit gesunder Leber versehenes Individuum betreffenden, zu verwerthen sein; das Vorhandensein von chronischem Lungenleiden und andern Consumptionskrankheiten dabei darf alsdann ebenfalls nicht ausser Acht gelassen werden. Die Vergrösserung der Leber wird meistens nur einen Lappen

betreffen, während der andere relativ normal bleibt; dabei erleichtert natürlich etwaiges Constatiren von Knoten in der Leber durch die Bauchdecken die Beurtheilung des Falles; der Ascites wird ähnlich wie Darmkatarrh sich verschieden verhalten, je nachdem die Pfortaderäste mehr oder weniger stark beeinträchtigt sind, ebenso wird sich auch das Vorhandensein oder Fehlen des Icterus erklären. Hiezu kommt dann noch die spontan und bei Druck vorhandene Schmerzhaftigkeit in der Lebergegend, und das Ausstrahlen der Schmerzen in die rechte Schulter, und endlich der Marasmus, der sich aber äusserst verschieden verhalten kann.

Auch die pathologisch-anatomische Diagnose des primären Leberkrebses ist bei der makroskopischen Betrachtung von manchen Schwierigkeiten begleitet, da auch der secundäre Leberkrebs unter sehr ähnlichen Erscheinungen auftreten kann. Auch hier muss zunächst durch genaue Umsicht bei der Section das Fehlen anderweitiger carcinomatöser Affectionen constatirt sein, die dann allerdings meistens dem Pfortadergebiet angehören. Dann muss durch genaue Untersuchung der etwaigen in die Geschwulstmasse hineingezogenen Nachbarorgane, die Möglichkeit, dass das Carcinom von diesem betreffenden Organ ausgegangen und erst secundär die Leber ergriffen sei, ausgeschlossen werden. Klebs nimmt an [1]), dass meistens eine umfangreiche zusammenhängende Geschwulstmasse vorhanden ist, was er mit einem selbst beobachteten Fall und Fälle von Frerichs [2]) (Fälle 40, 41. 43 u. 44) zu beweisen sucht,

1) Klebs l. c. pag. 495 ff.
2) Frerichs, Leberkrankheiten Bd. II. 313.

während er multiple primäre Carcinome als seltenere Beobachtungen hinstellt. Im Allgemeinen glaube ich berechtigt zu sein anzunehmen, dass bei primärem Carcinom der Leber eine grössere Geschwulstmasse und in deren Umgebung mehr oder weniger zahlreiche kleinere Knötchen von verschiedener Grösse vorhanden sind, alle aber von stärker als normal entwickelten Bindegewebszügen umgeben, ein Verhältniss, was sich auch auf das interacinöse Bindegewebe der noch nicht afficirten Leberpartie meistens zu erstrecken pflegt. Dann ist auch gewöhnlich der eine Leberlappen vorzugsweise in die Geschwulstmasse aufgegangen; die Gefässe sind meistens normal oder nur von leicht entfernbaren geschwulstigen Pfröpfen erfüllt. Bei den secundären Krebsen sind gewöhnlich mehrere bedeutendere, annähernd gleich grosse Geschwulstknoten vorhanden, denen sich dann noch mehr oder weniger zahlreiche kleinere hinzugesellen können. Die Geschwulstmassen vertheilen sich mehr gleichmässig über dem ganzen Leben und häufig findet man auch die grösseren Gefässe direct von ihnen afficirt.

Sicherere Aufschlüsse über die Auffassung, ob primärer ob secundärer Krebs, gibt uns weiter das Mikroskop, wo wir beim primären Krebs den Uebergang der Leberzellen in Krebszellen mit Einschaltung der angedeuteten Zwischenstufen sehen. Das Bindegewebe betheiligt sich nicht mit an der Carcinombildung, sondern zeigt nur eine reichliche Entwickelung und die Gefässe sind frei, wenigstens ist in ihnen nirgends eine Wucherung des Endothels, die auf Carcinombildung zu beziehen wäre, wahrzunehmen. Die secundären Krebse

dagegen zeigen fast immer eine Betheiligung der Gefässendothelien an der Carcinomentwickelung.

Zum Schlusse möchte ich noch einige Andeutungen in Betreff der Therapie des primären Leberkrebses geben. Der Begriff Therapie muss natürlich sehr beschränkt werden; dass wir mit unsern jetzigen therapeutischen Hülfsmitteln nicht im Stande sind, einen einmal ausgebildeten Krebs im Innern eines Organes zu beseitigen, brauche ich nicht erst anzudeuten. Die Sache muss vielmehr von einer andern Seite her angegriffen werden. Wir können uns als sehr passendes Beispiel hier an die Behandlung der amyloiden Entartung der verschiedenen Organe erinnern, die natürlich nicht darin besteht, die ausgebildete Amyloiddegeneration wieder zum Schwund zu bringen, denn das vermögen wir nicht, sondern sich darauf bezieht, das Auftreten der Speckentartung zu verhüten, also prophylactisch diejenigen Affectionen zu beseitigen, deren Weiterbestehen die erwähnten Folgen haben würden. Ganz ebenso verhält es sich mit der Behandlung des Lebercarcinoms, wenn wir die angedeutete Möglichkeit des Ueberganges des schon vorhandenen Adenoms resp. der Hypertrophie in Carcinom in Folge eines bestimmten Einflusses acceptiren, was zu thun ich kein Bedenken trage. Wir müssen also zunächst solche dem Carcinom vorhergehende Zustände weit mehr erkennen zu lernen suchen, wie es bis jetzt der Fall ist; denn jetzt ist nur erst eine Idee von Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins genannter Zustände bei gewissen chronischen Consumptionskrankheiten vorhanden, wenn zugleich irgend eine auch die kleinste Abnormität der Funktion und der äussern Ver-

hältnisse der Leber wahrzunehmen ist. Haben wir die Wahrscheinlichkeitsdiagnose dieser Zustände gemacht, dann müssen wir alle Schädlichkeiten von dem Individuum fern zu halten suchen, die auf die vorhandene Neubildung den äusserst gefährlichen Einfluss einer Umwandlung in Carcinom haben. Es kommt also wieder darauf an, diese schädlichen Momente alle kennen zu lernen; es müssen dieselben jedenfalls der Art sein, dass sie keine Entzündung des Organes hervorrufen, denn dann haben wir eben andere Folgezustände zu erwarten. Man kann solche Reize sich von aussen einwirkend denken, z. B. als Schlag, Stoss, Fall auf der Lebergegend, oder auch als Einwirkungen, die durch abnorme Zustände innerhalb des Körpers selbst bedingt sind. Ich denke hier besonders zunächst an Gallensteine, die in mannigfachster Weise einen Reiz ausüben können, dann aber auch an Gallenstauungen überhaupt, sei es durch Verschluss der Gallenwege, durch catarrhalische Schwellung derselben, sei es durch eine andere Art mechanischen Verschlusses.

Natürlich sind wir hier auf ein Gebiet gelangt, wo die nächste Zeit noch viele Klarheit hinein zu bringen hat, aber ich glaube gerade durch diese hier gegebenen Andeutungen verschiedenster Art noch das schon vorhandene Interesse an der Untersuchung der primären Leberkrebse und der sich daran knüpfenden weiteren Fragen, wenn auch nur um ein sehr geringes, vermehrt zu haben.

Bei der Veröffentlichung dieser Arbeit kann ich nicht umhin, meinem hochverehrten Lehrer, Prof. Dr. Schüppel meinen herzlichsten Dank auszusprechen, sowohl für die Ueberlassung des Materials zu vorliegender Arbeit, als auch besonders für die freundliche Unterstützung, die derselbe mir bei meinen Untersuchungen jederzeit zu Theil werden liess.